

論 説

非定型うつ病に関する研究の動向
—文献数およびキーワードの推移をふまえて—林秀樹^{*1} 武井祐子^{*2} 藤森旭人^{*2} 竹内いつ子^{*2} 保野孝弘^{*2}

要 約

本論文では、非定型うつ病に関する研究の動向を調べ、その背景について検討した。まず、非定型うつ病に関する文献数の推移を概観したところ、非定型うつ病に関する研究が増加傾向にあることが明らかになった。そして、この推移には、非定型うつ病がDSMで記載されたことが影響を与えていると推察された。また、非定型うつ病の定義や診断基準に関する研究の増加も影響を与えていると考えられた。次に、各文献のキーワードを整理したところ、これまで主に取り上げられてきたキーワードは、非定型うつ病や抑うつ障害、双極性障害、薬物療法、診断、治療であることが明らかになった。そのため、これらのキーワードについて、文献の内容を吟味し、非定型うつ病との関連等について確認した。その結果、近年では、類似する様々な症状との関連についての検討のみならず、より細やかな検討（詳細な病態など）が進められていることが明らかになった。さらに、非定型うつ病の治療に関する研究としては、薬物療法に関心が向けられていることが明らかになった。

1. はじめに

うつ病は古くから注目されている疾患の一つであり、それは現在でも変わらない¹⁾。近年の大規模調査によると、うつ病の生涯有病率は13.23%ともされ²⁾、10人に1人は生涯のうちに一度はうつ病に罹患すると予想されている。さらにその数は増加傾向にあるとされており³⁾、この分野の研究は今後も必要になると考えられる。

しかしながら、うつ病の歴史を振り返ると、元来、うつ病は内因性の疾患であると想定されており、その視点からするとうつ病が増加傾向にあるのは不自然なことといえる。そのような中、松本と賀来⁴⁾はこの疑問に一つの理解を示している。すなわち、彼らはこのような増加傾向の背景に、「パーソナリティ病理に基づくうつ病」の存在を想定しているのである。そして、そのパーソナリティ病理に基づくうつ病の一つが、近年注目されている「新型うつ病」だと考えられる。傳田⁵⁾によると、これは3つのタイプに分けられるとされ、それらは①抑うつ神経症やスチューデント・アパシーなどと呼ばれてきた「ディ

スチミア型うつ病⁶⁾」、②アスペルガー障害などの軽度発達障害を背景にもつ「発達障害型うつ病」、③気分反応性（自分の都合の良いできごとに対しては気分が良くなる）をもつ「非定型うつ病」である。この中でも、非定型うつ病はうつ病のおよそ3割を占めるとされており³⁾、またその数が増加しつつあることから⁷⁾、近年とりわけ注目されている。

臨床現場でしばしば用いられる精神障害の診断と疾病分類（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders；以下、DSM）では、非定型うつ病の診断基準を以下のように記している。すなわち、「非定型」という診断には、うつ病の診断基準に加え、気分の反応性（現実のまたは可能性のある楽しいできごとに反応して気分が明るくなること）が認められ、かつ、(a) 体重の増加または食欲の増加、(b) 過眠、(c) 鉛様の麻痺、(d) 拒絶敏感性（長期間にわたり対人関係上の拒絶に敏感で、意味のある社会的または職業的障害を引き起こしていること）のうち、2つ以上当てはまる必要がある。なお、非定型うつ病の診断基準は1994年に出版

*1 川崎医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 臨床心理学専攻 *2 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 臨床心理学科
(連絡先) 林秀樹 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学大学院

E-mail: spf7hh9@gmail.com

されたDSM-IV⁸⁾において初めて記載され、それはDSM-5⁹⁾でも変わっていない。

以上のような基準が現在では設けられているが、非定型うつ病の概念を歴史的に振り返ると、その起源は1959年のWest and Dally¹⁰⁾や1962年のSargant¹¹⁾に端を発するとされる。まずWest and Dally¹⁰⁾はうつ病と診断された中に電気けいれん療法(electroconvulsive therapy; 以下, ECT)が無効な患者がおり、これらの患者が抑うつ性あるいはヒステリー性の特徴と不安・恐怖症状を合併していることを明らかにした。そして、このような症状に対し、非定型うつ病(atypical depression)という用語を用いた。さらにWest and Dally¹⁰⁾は、これらの患者にモノアミン酸化酵素阻害薬(monoamine oxidase inhibitor; 以下, MAOI)が奏功することも示した。その後、Sargant¹¹⁾はこのよううつ病患者が内因性のうつ病患者と類似しておらず、それどころか過活動で攻撃的な特徴を持つことを見出し、反応性や外因性、非定型、ヒステリー性のうつ状態であることを示した。このように非定型うつ病の発端は、従来のうつ病とは異なる病像から発見されたものであり、それは1960年前後のことであった。

以上のように、非定型うつ病は1960年前後に発見され現在に至るが、これまでどのような観点で非定型うつ病に関する研究が進められてきているかは、十分に示されていない。そこで本論文では、1960年以降の非定型うつ病研究の動向について、その主流となる観点や今後の課題について文献数の年次推移やキーワードから検討する。そしてこの取り組みによって、非定型うつ病に関する研究の全体像を理解する一助となることを目指す。

2. 非定型うつ病に関する研究の動向

1960年以降の非定型うつ病研究の動向を検討するために、アメリカ合衆国の医学図書館が提供する文献データベースであるMedlineとアメリカ心理学会の提供する文献データベースであるPsycINFOを用い、1960年から2015年までの英語文献を検索した。検索語は、非定型うつ病を示すatypical depressionを取り上げた。また、主として非定型うつ病を扱っている論文を検索対象とするため、検索範囲はタイトルあるいはアブストラクトに限定した。なぜなら、本論文は文献数やキーワード数を用いて動向を検討することを主眼としており、検索範囲を拡大することで、定型うつ病に関する検討を主たる目的としているような研究まで非定型うつ病を主に扱っている研究として含んでしまう恐れがあったためである。

上記の条件に基づいて検索した結果、重複するものを除くと738件であった。

2.1 年次推移

非定型うつ病に関する研究の動向を検討するために、文献数の年次推移から理解を試みる。そのため、該当する文献738件を1年ごとに分け、これまでの文献数の推移を示した(図1)。さらにそれらの文献を1980年以前と1981年から1985年、1986年から1990年、1991年から1995年、1996年から2000年、2001年から2005年、2006年から2010年、2011年から2015年の8期に分け、各期における文献数を示した(表1)。

図1と表1の結果から、以下のことが理解できる。まず、1980年までの文献数は16件であり、その後、1981年から1985年になると49件とおよそ3倍に増えていることがわかる。さらに、1986年から1990年は94件であり、1981年から1985年と比して、およそ1.9

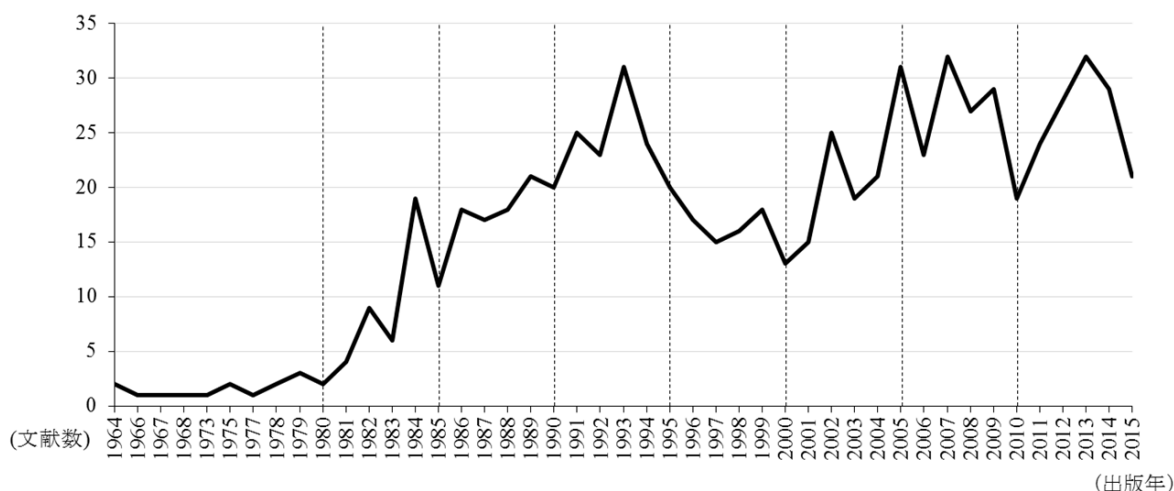


図1 文献数の年次推移

表1 5年ごとの文献数の推移

年代	-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
文献数	16	49	94	123	79	111	130	134

倍に増加し、さらに、1991年から1995年では123件となり、1986年から1990年と比較すると、およそ1.3倍とさらに増えている。しかしながら、1994年から文献数は減少し始め、1996年から2000年は79件と、1991年から1995年と比較すると0.6倍に減少していることがわかる。しかし、そのような減少傾向は一時的なもので、2001年頃から文献数は徐々に増え始め、2001年から2005年は111件、2006年から2010年は130件、2011年から2015年は134件と、多少の増減はあるものの、現在に至るまで概ね増加傾向にあるといえる。

以上のようにこれまでの文献数は様々な変化を見せているが、これらの推移を理解するために、まずは非定型うつ病の概念に関する歴史を振り返ることが必要だろう。先述したように、その始まりは1959年の West and Dally¹⁰⁾であり、この概念はそれから注目され始めたと考えられる。しかしながらこの頃、非定型うつ病に関する定義は、ECT が効かないうつ病群や MAOI が有効なうつ病群などと様々であり、明確な定義はなかった。その後、この概念は4つのグループによって徐々に明確にされ始める¹²⁾。それらは、①気分反応性を重視し、DSM の診断基準にも影響を与えた Columbia 大学グループ¹³⁾、②拒絶感受性に注目する New South Wales 大学グループ^{14,15)}、③過眠や食欲増進などの逆植物症状に着目する Pittsburgh 大学グループ^{16,17)}、④非定型うつ病と軽症双極性障害に共通項を仮定するソフト双極スペクトラム研究グループ¹⁸⁾である。このうち、① Columbia 大学グループは1970年前半から、② New South Wales 大学グループと③ Pittsburgh 大学グループ、④ソフト双極スペクトラム研究グループは2000年前半から盛んに研究が行われた。

非定型うつ病の研究には以上のような変遷があるが、図1や表1の文献数の推移も、このような定義の変遷に影響を受けていると考えられる。まず、1980年以前の文献数が16件であったことに関しては、当初、非定型うつ病の定義が曖昧であり、それによって研究が難しかったことが影響していると推察される。その後、多少の増減はあるものの、文献数は1993年まで増加し、1994年から減少し始める。これは、DSM-IV⁸⁾の出版に伴い、非定型うつ病の定義や診断基準に対する関心が高まったことに由来すると考えられる。すなわち、DSM-IVが出版される以

前(1993年まで)は定義が曖昧で議論の必要性があったが、1994年に診断基準が明確になることで、一時的に定義に関する議論の必要性が減少し、結果として文献数も低下したのだろう。また他の理由として、DSM-IV⁸⁾が出版されたことで、他の領域(例えば、パーソナリティ障害など)に関心が向けられ、相対的に非定型うつ病に関する研究が減少したことも推測される。その後、2000年以降に再び文献数が増加し、2013年には32件と最も多くなるが、これは先述した New South Wales 大学グループと Pittsburgh 大学グループ、ソフト双極スペクトラム研究グループが盛んに活動し始めたことや2013年に DSM-5⁹⁾が出版されたことに由来すると考えられる。

以上のように、非定型うつ病に関する研究数の推移は、様々なグループによる定義に関する研究の発展が影響を与えていると推察される。いずれにせよ、この領域の文献数は増加傾向にあり、徐々に注目されていることが示唆される。

2.2 キーワードの推移

これまでどのような研究が行われていたのか、また、どのような領域に注目が集まっていたかを検討するために、上記738件のキーワードを用いて検討する。そのため、上述の表1と同様にこれまでの研究を8期に分け、各期において使用頻度の高いキーワード上位5語を抽出した。それらを示したものが表2である。なお、1981年から1985年と1986年から1990年、2011年から2015年では、同率5位のキーワードが複数あったため、それらを全て記載している。ただし、1980年以前では文献数が少なく、同率2位のキーワードが21語あったため、この期のみ最頻出だった2語を記載した。

表2から、少なくとも2期に渡って上位に入っているキーワードが10語認められた。それらを頻出順に示すと、8期に渡って上位に入った depression (うつ病)、7期に渡って上位に入った atypical depression (非定型うつ病)、5期に渡って上位に入った major depression (大うつ病)、3期に渡って上位に入った monoamine oxidase inhibitor (MAOI) と phenelzine (フェネルジン)、diagnosis (診断)、2期に渡って上位に入った major depression disorder (大うつ病性障害) と bipolar disorder (双極性障害)、imipramine (イミプラミン)、treatment (治療)であった。以下では、これらのキーワードに関して、

表2 各期において主に取り上げられたキーワードとその文献数の変化

	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
-1980							
depression (2)	atypical depression (19)	atypical depression (30)	atypical depression (30)	atypical depression (17)	atypical depression (35)	atypical depression (34)	atypical depression (38)
drug therapy (2)	depression (8)	depression (9)	depression (10)	prevalence (9)	major depression (12)	depression (11)	depression (20)
	phenelzine (4)	major depression (8)	major depression (9)	outpatients (9)	major depressive disorder (7)	bipolar disorder (10)	major depression (10)
	endogenous depression (4)	phenelzine (4)	phenelzine (9)	depression (7)	depression (6)	monoamine oxidase inhibitor (9)	major depressive disorder (7)
	monoamine oxidase inhibitor (4)	diagnosis (6)	imipramine (9)	treatment (7)	bipolar disorder (6)	symptoms (9)	monoamine oxidase inhibitor (7)
	major depression (3)	imipramine (6)					diagnosis (7)
	diagnosis (3)	DSM-III (6)					bipolar depression (7)
	treatment (3)						

(注) 括弧内は文献数を示す

非定型うつ病との関連やその歴史から考察し、さらにそれらの研究内容を確認する。

2.2.1 非定型うつ病やうつ病、双極性障害に関する研究

atypical depression（非定型うつ病）は1980年以前を除いた全ての期で最も用いられたキーワードであった。本研究では、タイトルあるいはアブストラクトに atypical depression が記載されている文献を検索対象としたため、1980年以前を除いた全ての期で非定型うつ病というキーワードが最も用いられていることは理解できる。

depression（うつ病）は全ての期に渡って上位に入るキーワードであった。また、このキーワードと関連すると考えられる major depression（大うつ病）は1980年以前と1996年から2000年、2006年から2010年を除く期において上位に入っており、さらに major depression disorder（大うつ病性障害）は2001年から2005年と2011年から2015年において上位に入っていた。そもそも、非定型うつ病の診断基準はうつ病の診断に加えて特定することを求められるものであり、したがって、これらのキーワードがどの期においても現れることは妥当だと考えられる。その一方で、bipolar disorder（双極性障害）は2001年から2005年と2006年から2010年と近年に限って注目されており、うつ病や大うつ病、大うつ病性障害といったキーワードとは異なっていた。

この違いを理解するには、まず双極性障害の歴史や非定型うつ病との関連を概観する必要があるだろう。双極性障害の歴史を振り返ると、古くは Kraepelin の躁うつ病の概念まで遡るとされており¹⁹⁾、近年に限ると、1994年の DSM-IV⁸⁾ で双極 II 型障害が初めて独立した疾患単位として定義されたことが挙げられる。しかし、これが結果として議論を招くことになり、近年のキーワード数の増加に影響を与えたと推察される。すなわち、双極 II 型障害はうつ状態と比較的軽度の躁状態から特徴づけられているが、これが同時期に明確にされた非定型うつ病の気分反応性と類似しており、それらの関連が注目され始めることになったのであろう^{20,21)}。本論文では2001年から2005年と2006年から2010年に双極性障害に関するキーワードが上位に入ったが、これは DSM-IV⁸⁾ で双極 II 型障害と非定型うつ病の基準が明確になり、さらに、両者の症状が類似していることが徐々に注目され始め、これらの関連が取り上げられるようになったことに由来するものと考えられる。

以上のように、双極性障害が2001年から2005年と2006年から2010年に上位に入ったことについて、双

極 II 型障害と非定型うつ病の診断基準が明確になったことから理解した。次にどのような内容の研究が行われていたのか検討する。

例えば、Angst et al.²²⁾ は非定型うつ病の症状（疲労感と過食、過眠のうち2つ、あるいは、過食と過眠の2つ）と双極性障害が強く関連していることを明らかにし、また、Lee et al.²³⁾ は非定型を伴わないうつ病群に比べて非定型を伴ううつ病群の方が軽度双極 II 型障害との関連が強かったことを明らかにしている。そのような非定型うつ病と双極性障害との関連が認められている一方で、入院患者を対象とした Rybakowski et al.²⁴⁾ では、男性のみ、単極性うつ病群より双極性うつ病群の方が非定型うつ病エピソードを多く経験していることが明らかになった。さらに、Seemuller et al.²⁵⁾ では、非定型うつ病群と他の型のうつ病群における双極性症状に差が認められないことを明らかにした。

また、上記のような症状レベルでの検討のみならず、より細やかな検討を加えている研究もあった。例えば、双極性障害における肥満を取り上げ、肥満が維持される一因として非定型うつ病を示した研究²⁶⁾ や双極障害における自殺企図を取り上げ、非定型うつ病を伴う双極性障害群の方が伴わない双極性障害群に比べて有意に自殺企図患者が多かったことを示した研究²⁷⁾ が認められた。他にも、過敏性（irritability）を取り上げ、過敏性を伴う双極 II 型障害群の方が伴わない双極 II 型障害群よりも非定型うつ病の特徴をもつ割合が有意に高いことを明らかにした研究²⁸⁾ も認められた。

以上のように、2001年から2005年と2006年から2010年の文献では双極性障害と非定型うつ病の関連を症状レベルで検討した研究やさらに細やかな視点（例えば、肥満や過敏性など）から検討した研究が認められた。また、これらの研究において、双極 I 型障害と双極 II 型障害の分類をしなかった研究は3件^{22,25,26)} のみであり、2001年から2005年と2006年から2010年における研究では、双極 II 型障害と非定型うつ病との関連を検討する研究が徐々に行われるようになっていたと考えられる。

2.2.2 モノアミン酸化酵素阻害薬やフェネルジン、イミプラミンに関する研究

monoamine oxidase inhibitor (MAOI) は1981年から1985年や2006年から2010年、2011年から2015年の3期において上位に入っており、また、MAOI の一種である phenelzine（フェネルジン）は1981年から1985年や1986年から1990年、1991年から1995年の3期において上位に入っていた。そもそも、非定型うつ病の概念は ECT が有効ではない群

に MAOI が奏功したところから始まっており¹⁰⁾、したがって、MAOI に関する文献が多いことは理解できる。また、近年のうつ病治療では、副作用の少ないセロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; 以下, SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors; 以下, SNRI) が主流になりつつあるとされているが²⁹⁾、本論文の結果から、非定型うつ病への治療としては、依然として MAOI が注目を集めていることも推察される。

一方、三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants; 以下, TCA) の一種である imipramine (イミプラミン) は1986年から1990年と1991年から1995年の2期において上位に入っていた。イミプラミンはうつ病の治療薬として用いられてきた歴史があり、キーワードとして上位に入ることは理解できる。しかし、イミプラミンが1996年以降は上位に入ることはなく、この点は1996年以降も上位に入っていた MAOI と異なっていた。

この違いを理解するために、うつ病における薬物治療の歴史を振り返る。すると、イミプラミンなどの TCA は抗コリン作用があり、1990年代前半に導入された SSRI によって使われることが減少してきたとされている²⁹⁾。本論文ではイミプラミンといったキーワードが1996年以降に上位に入ることはなかったが、これは1990年代前半から TCA が徐々に使われなくなり、それに連動するように、研究でも徐々に取り上げられなくなった結果だと考えられる。

次に、1981年から1985年や2006年から2010年、2011年から2015年の MAOI の研究および1981年から1985年や1986年から1990年、1991年から1995年のフェネルジン研究、1986年から1990年と1991年から1995年のイミプラミンの研究について概括的に述べる。例えば、Klein³⁰⁾は非定型うつ病への治療として、MAOI であるフェネルジンが TCA であるイミプラミンやプラセボ群と比べて最も有効であることを示している。このように、MAOI と TCA、プラセボを比較した研究は多く、ほとんどの文献で MAOI の有効性が示されている^{31,32)}。また、表2において1994年以前に MAOI やイミプラミンに関連する文献が多く認められているが、これは MAOI と TCA、プラセボの対比が数多く行われていたことに由来するものであった^{33,34)}。

また、近年における MAOI に関する検討では、生物学的なメカニズムから MAOI の有効性が解明されるようになってきた。例えば、Heydendael³⁵⁾はストレス反応と関連があるとされている視床下部

－下垂体－副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis; 以下, HPA) との関係から MAOI の有効性を明らかにしている。さらに、彼は近年注目されている SSRI と MAOI との比較を HPA の測定を通して行い、その結果、SSRI と MAOI がほぼ同等の効果を持つことを示している。

このように、MAOI やフェネルジンはその有効性が示されており、依然として注目されていることがわかる。その一方、イミプラミン (TCA) は非定型うつ病への効果が他の薬物に比べて低いことが示されており、薬物治療の発展も相まって、近年では注目されていないものと考えられる。

2.2.3 診断に関する研究

diagnosis (診断) は1981年から1985年と1986年から1990年、2011年から2015年の3期において上位に入ったキーワードであった。一般に、診断と関連するものとして DSM が考えられるが、このキーワードの推移は DSM の出版やその出版に影響を与えた Columbia 大学グループの研究に影響を受けているものと考えられる。すなわち、1981年から1985年と1986年から1990年において、このキーワードが上位に入っていることに関しては、1970年前半から注目された Columbia 大学グループ¹³⁾によって定義が徐々に明確にされ、さらに、1994年に出版される DSM-IV⁸⁾によって診断に関する関心が高まった結果だと推察される。さらに、2011年から2015年において上位にあげられていることに関しては、2013年に出版された DSM-5⁹⁾によって、診断への関心が高められた結果だと考えられる。

次に、ここで上位に上がった研究がどのような内容だったのか検討する。まず、1981年から1985年と1986年から1990年の研究を確認すると、非定型うつ病と気分変調症における症状の差異 (具体的には、悲哀や精神病的不安、身体症状などは非定型うつ病の方が弱いことなど) を明らかにした研究³⁶⁾などがあった。一方、2011年から2015年では、妊娠中のメランコリー型うつ病と非定型うつ病の診断に関する検討³⁷⁾や非定型うつ病とメタボリックシンドロームとの関連の検討³⁸⁾がなされていた。このように、診断というキーワードにおける近年の研究動向は、妊娠や肥満との関連などのより細やかな病態に関する検討に焦点が移されてきていることが示唆される。

2.2.4 治療に関する研究

treatment (治療) は1981年から1985年と1996年と2000年の2期において上位に入っていた。そしてこの推移も、Columbia 大学グループや DSM-IV⁸⁾に関連するものと推測される。すなわち、1981年から1985年においてこのキーワードが上位に入っ

たことについては、1970年前半から注目された Columbia 大学グループ¹³⁾によって定義が徐々に明確にされ始めたことに影響を受けていると推察される。つまり、非定型うつ病の定義が徐々に明確になり、これを1つの障害として扱えるようになったことで、どのような治療が有効なのかが検討され始め、その結果、このキーワードが頻繁に取り上げられるようになったと考えられる。また、1996年と2000年においてこのキーワードが上位にあがっていることについては、DSM-IV⁸⁾によってより定義が明確にされたことで、それに基づいた診断と治療法の検討が進められるようになったことが影響していると考えられる。

次に、1981年から1985年と1996年と2000年の研究がどのような内容だったのかを確認する。例えば、Silberman and Sullivan³⁹⁾は、非定型うつ病へのMAOIの有効性を示しており、また、Nierenberg et al.⁴⁰⁾は非定型うつ病にはTCAよりもMAOIが有効ではあるものの、そのリスク（副作用）の多さから、臨床現場ではSSRIを使用する傾向が強いことを明らかにしている。その一方で、McGrath et al.⁴¹⁾は非定型うつ病にSSRIが有効ではなかったことを明らかにしている。このように、1981年から1985年と1996年と2000年において治療をキーワードとした研究では、薬物療法に関して言及する研究が多く⁴²⁾、他の治療方法である心理療法に関する言及はFrank and Thase⁴³⁾のみであった。

これまで、非定型うつ病の治療としては薬物療法や認知行動療法や人間関係療法などの心理療法が有効であるとされているが⁴⁴⁾、実際の研究では、心理療法などよりも薬物療法が注目を集めていることが明らかになった。臨床現場における非定型うつ病の治療では、心理療法と薬物療法の併用によって治療効果が向上するとされているものの¹¹⁾、非定型うつ病患者の治療への動機づけの低さや患者自身の自負心の高さによって、心理療法の導入自体が困難であるとされている⁵⁾。そのため、実際の臨床現場では不安や苛立ちなどの各症状への薬物療法が中心となっている⁷⁾。本論文では、心理療法などよりも薬物療法が注目を集めていることが明らかになったが、この結果は薬物療法が中心とされている臨床現場の現状を反映しているものと考えられる。

3. まとめ

3.1 本論文のまとめと意義

本論文では、非定型うつ病に関する研究の動向を調べ、その背景を検討した。その結果、この領域の研究は、定義や診断基準に関する研究に影響を受け

ながら、増加していることが明らかになった。したがって、今後もこの定義や診断基準に関する検討は注目度の高い事項であると考えられる。また、主に取り上げられているキーワードの検討から、双極性障害や薬物療法、診断、治療に関する研究が注目されていることが明らかになった。したがって、今後も類似した症状との関連や非定型うつ病に関するより詳細な病態の検討、薬物療法の効果検討などが行われる必要があると推測される。

非定型うつ病の診断基準が明確になったのは1994年のことであり、定型うつ病や他の疾患と比較すると新しい概念である。そのため、非定型うつ病に関する研究が、これまでどのような視点からなされてきたのか、その全体像や動向を理解しようとする研究は十分に行われていなかったと考えられる。本論文は、文献数とキーワードの推移からの検討といったように限定的ではあるものの、非定型うつ病に関するこれまでの研究動向を明らかにしており、非定型うつ病に関する研究の全体像を理解する一助になると考えられる。

3.2 今後の展望

非定型うつ病に関する研究は、上述したような点に注目が集まってきたと考えられる。しかしながら、このような検討を進めていくだけでは非定型うつ病の発症に関するメカニズムを解明すること難しいだろう。一般に、発症に関するメカニズムを明らかにする取り組みとして、器質面と環境面などからのアプローチが考えられるが、本論文の研究内容の確認から、前者に関する検討は次第に行われつつあるものの^{17,35)}、後者については認められなかった。したがって、今後は環境面からのアプローチによって、どのような要因あるいはメカニズムで、非定型うつ病が発症しているのかを検討することが必要であると考えられる。

この必要性をさらに考えるために、近接領域であるうつ病（非定型のみならず、他の型も含む）の研究領域を振り返る。するとこの領域では、古くからうつ病に至る環境面として親子関係を想定しており⁴⁵⁾、そのような親子関係とうつ病の関連を検討した文献はおおよそ50件にもおよんでいる⁴⁶⁾。そして多くの文献で、過去の親子関係がうつ病発症の一因であることを示している⁴⁷⁾。しかしながら、本論文においてこのようなキーワードが上位に入ることにはなかった。また、本論文において検索対象となった文献の中に、非定型うつ病の拒絶敏感性と親子関係の関連をParental Bonding Instrumentを用いて検討している研究⁴⁸⁾や非定型うつ病のアタッチメントタイプをメランコリー型うつ病と比較検討された研

究⁴⁹⁾が認められたものの、その数はうつ病の研究領域に比べると極めて少ないといえる。したがって、今後は非定型うつ病と親子関係との関連といったような環境面からのアプローチによって、その症状発症の背景を検討することが必要であると考えられる。

3.3 本論文の限界

本論文では検索語として atypical depression を用いた。しかしながら、非定型うつ病は1994年の DSM-IV において、初めて一疾病単位として公の診断基準に取り上げられたもので、それ以前は atypical depression がある特定の症状群を指し示す共通言語として、十分に認識されていなかったと考えられる。実際に、非定型うつ病を最初に見出した West and Dally¹⁰⁾は、彼らが考える症状に対して atypical depression という用語を当てているが、その後、いくつかの研究グループがその定義を巡って議論しているように¹²⁾、1994年以前に全ての研究者が同様の症状群に atypical depression という用語を当てていたと断言することはできない。したがって、本論文で検索対象となった1994年以前の論文では、West and Dally¹⁰⁾の考える非定型うつ病概念に準ずる研究論文や他の研究グループの考える非定型うつ病概念に準ずる研究論文を含んでいると想定されるが、その一方で、atypical depression という用語を当てていないものの、West and Dally¹⁰⁾や他の研究グループの考える非定型うつ病概念と同様の症状群を扱っている論文の存在は否定できず、これらの論文を本論文における検索対象として包含するこ

とはできていないと考えられる。

一方、1994年以降では DSM-IV が出版されているため、非定型うつ病の基準は明確になったものと考えられる。すなわち、DSM-IV にしたがって、ある特定の症状群を非定型うつ病と考え、それを一つの疾病単位として捉えている論文が本論文における検索対象になったと考えられる。しかしながら、1994年以降も非定型うつ病の定義を巡る議論は続けられており¹²⁾、本論文で検索対象となった1994年以降の論文すべてが、DSM-IV の考える非定型うつ病概念に準じているとは限らず、他の研究グループの考える非定型うつ病概念に準ずる研究論文も含んでいると想定される。その一方で、1994年以前と同様に、atypical depression という用語を当てていないものの、DSM-IV や他の研究グループの考える非定型うつ病概念と同様の症状群を扱っている論文の存在は否定できず、これらの論文を本論文における検索対象として包含することはできていないものと考えられる。

以上のように、本論文では非定型うつ病に関する全ての論文を網羅することはできておらず、また、非定型うつ病の概念やその病像に関して論文間で異なっている可能性も考えられる。今後は、定義が曖昧であった1994年以前に限定し、周辺領域を含めながら動向を検討することが必要だろう。また、非定型うつ病の症状を限定しながら、その研究動向を検討することも必要だと考えられる。

文 献

- 1) 野村総一郎：うつ病疾患概念の歴史的変遷と現在。医薬ジャーナル, 24(4), 1081-1084, 2012.
- 2) Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS and Grant BF : Epidemiology of major depressive disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1097-1106, 2005.
- 3) 野村総一郎：うつ病のことがよくわかる本。講談社, 東京, 2010.
- 4) 松本裕祐, 賀来博光：抑うつ精神分析のアプローチ—病理の理解と心理療法による援助の実例—。金剛出版, 東京, 2007.
- 5) 傳田健三：若者の「うつ」—「新型うつ病」とは何か—。筑摩書房, 東京, 2009.
- 6) 樽味伸：現代社会が生む「ディスチミア親和型」。臨床精神医学, 34(5), 687-694, 2005.
- 7) 貝谷久宣：非定型うつ病のことがよくわかる本—「気まぐれ」「わがまま」と誤解を受ける新型うつ病のすべて—。講談社, 東京, 2008.
- 8) アメリカ精神医学会編, 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊之訳: DSM-IV 精神障害の診断・統計マニュアル。医学書院, 東京, 1996.
- 9) アメリカ精神医学会編, 日本精神神経学会監修, 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村將, 村井俊哉訳: DSM-5 精神障害の診断・統計マニュアル。医学書院, 東京, 2014.
- 10) West ED and Dally PJ : Effect of iproniazid in depression syndromes. *British Medical Journal*, 1(5236), 1491-1494, 1959.
- 11) Sargent W : The treatment of anxiety states and atypical depression by the monoamine oxidase inhibitor drugs.

- Journal of Neuropsychiatry*, 3(1), 96-103, 1962.
- 12) 大前晋：非定型うつ病という概念—4種の定義—。精神神経学雑誌, 112(1), 3-22, 2010.
 - 13) Klein DF and Davis JM : *Diagnostic and drug therapy of psychiatric disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969.
 - 14) Parker GB, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G and Hadzi-Pavlovic D : Atypical depression : A reappraisal. *American Journal of Psychiatry*, 159(9), 1470-1479, 2002.
 - 15) Parker GB : Atypical depression: A valid subtype? *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(3), 18-22, 2007.
 - 16) Himmelhoch JM and Thase ME : The vagaries of the concept of atypical depression. Howells JG ed, *Modern Perspectives in the Psychiatry of Affective Disorder*, Brunner-Mazel, New York, 223-242, 1989.
 - 17) Pollitt JD : Suggestions for a physiological classification of depression. *British Journal of Psychiatry*, 111(475), 489-495, 1965.
 - 18) Perugi G, Toni C, Travierso MC and Akiskal HS : The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *Journal of Affective Disorders*, 73(1-2), 87-98, 2003.
 - 19) 土屋マチ, 赤塚大樹：双極Ⅱ型障害の鑑別診断の重要性。愛知県立大学看護学部紀要, 16(9), 9-14, 2010.
 - 20) Thase, ME : Recognition and diagnosis of atypical depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 68(8), 11-16, 2007.
 - 21) Akiskal HS and Benazzi F : Continuous distribution of atypical depressive symptoms between major depressive and bipolar II disorders: Dose-response relationship with bipolar family history. *Psychopathology*, 41(1), 39-42, 2008.
 - 22) Angst J, Gamma A, Benazzi F, Silverstein B, Ajdacic-Gross V, Eich D and Rossler W : Atypical depressive syndromes in varying definitions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(1), 44-54, 2006.
 - 23) Lee S, Ng KL and Tsang A : Prevalence and correlates of depression with atypical symptoms in Hong Kong. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 43(12), 1147-1154, 2009.
 - 24) Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J and Kiejna A : Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results of the polish DEP-BI study. *Psychopathology*, 40(3), 153-158, 2007.
 - 25) Seemuller F, Riedel M, Wickelmaier F, Adli M, Mundt C, Marneros A, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Jager M, Moller H and Henkel V : Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: Frequency, clinical characteristics, and internal validity. *Journal of Affective Disorders*, 108(3), 271-278, 2008.
 - 26) Wildes JE, Marcus MD and Fagiolini A : Obesity in patients with bipolar disorder: A biopsychosocial-behavioral model. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 904-915, 2006.
 - 27) Sanchez-Gistau V, Colom F, Mane A, Romero S, Sugranyes G and Vieta E : Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(1), 30-36, 2009.
 - 28) Benazzi F and Akiskal H : Irritable-hostile depression: Further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), 197-207, 2005.
 - 29) 白川治：うつ病における SSRI, SNRI, フェルマシア。38(8), 737-741, 2002.
 - 30) Klein DF : The treatment of atypical depression. *European Psychiatry*, 8(5), 251-255, 1993.
 - 31) Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Wager SG, Nunes E, Rabkin EG, Tricamo E, Markowitz J and Klein DF : Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives: Further delineation of the syndrome of atypical depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(9), 787-793, 1989.
 - 32) Rothschild R, Quitkin HM, Quitkin FM, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, McGrath PJ and Tricamo E : A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives. *International Journal of Eating Disorders*, 15(1), 1-9, 1994.
 - 33) Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Wager SG, Nunes E and Klein DF : Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression: A new application of the crossover design. *Archives of General Psychiatry*, 48(4), 319-323, 1991.
 - 34) Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Harrison W, Markowitz J, Wager S and Leibowitz MR : Relevance

- of DSM-III depressive subtype and chronicity of antidepressant efficacy in atypical depression: Differential response to phenelzine, imipramine, and placebo. *Archives of General Psychiatry*, **46**(12), 1080-1087, 1989.
- 35) Heydendaal WA : Antidepressant regulation of endpoints relevant to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for predicting treatment response in depression. *The Sciences and Engineering*, **69**(11-B), 6602, 2009.
- 36) Kivela S, Pakkala K and Eronen A : Depressive symptoms and signs that differentiate major and atypical depression from dysthymic disorder in elderly Finns. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **4**(2), 79-85, 1989.
- 37) Kammerer M, Glover V, Anderman CP, Kunzli H, Taylor A, von Castelberg B and Marks M : The DSM IV diagnoses of melancholic and atypical depression in pregnancy. *Archives of Women's Mental Health*, **14**(1), 43-48, 2011.
- 38) Takeuchi T, Nakao M, Kachi Y, and Yano E : Association of metabolic syndrome with atypical features of depression in Japanese people. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **67**(7), 532-539, 2013.
- 39) Silberman EK and Sullivan JL : Atypical depression. *Psychiatric Clinics of North America*, **7**(3), 535-547, 1984.
- 40) Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Rosenbaum JF and Fava M : Course and treatment of atypical depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. **59**(18), 5-9, 1998.
- 41) McGrath PJ, Stewart JW, Petkova E, Quitkin FM, Amsterdam JD, Fawcett J, Reimherr FW, Rosenbaum JF and Beasley CM Jr : Predictors of relapse during fluoxetine continuation or maintenance treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. **61**(7), 518-524, 2000.
- 42) Zubietta JK, Pande AC and Demitrack MA : Two year follow-up of atypical depression. *Journal of Psychiatric Research*. **33**(1), 23-29, 1999.
- 43) Frank E and Thase ME : Natural history and preventative treatment of recurrent mood disorders. *Annual Review of Medicine*. **50**, 453-468, 1999.
- 44) 貝谷久宣 : きまぐれ「うつ」病—誤解される非定型うつ病—. 筑摩書房, 東京, 2007.
- 45) Beck AT and Young JE : Depression. In Barlow DH eds, *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual*, New York, Guilford Press, 206-244, 1985.
- 46) Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE and Neeren AM : Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clinical Child and Family Psychology Review*, **9**(1), 23-64, 2006.
- 47) Whisman MA and Kwon P : Parental representation, cognitive distortions, and mild depression. *Cognitive Therapy and Research*, **16**(5), 557-568, 1992.
- 48) Luty SE, Joyce PR, Mulder RT, Sullivan PF and McKenzie JM : The interpersonal sensitivity measure in depression: Associations with temperament and character. *Journal of Affective Disorders*, **70**(3), 307-312, 2002.
- 49) Levitan RD, Atkinson L, Pedersen R, Buis, T, Kennedy SH, Chopra K, Leung, EM and Segal ZV : A novel examination of atypical major depressive disorder based on attachment theory. *Journal of Clinical Psychiatry*, **70**(6), 879-887, 2009.

(平成28年6月24日受理)

Research Trends on Atypical Depression: Based on the Changes in the Number of Articles and the Keywords

Hideki HAYASHI, Yuko TAKEI, Akihito FUJIMORI, Itsuko TAKEUCHI and Takahiro HONO

(Accepted Jun. 24, 2016)

Key words : atypical depression, review

Abstract

The purpose of this study is to investigate the research trends on atypical depression and discuss the background of the trends. First, we looked into the change in the number of articles dealing with atypical depression, and found an increasing tendency of the studies on atypical depression. The tendency was considered to be supported by the fact that atypical depression was written up in DSM. The increase of the studies relating to the definition and the diagnostic criteria of atypical depression was also considered to be a contributing factor. Then, we organized the keywords extracted from the articles, and found the following keywords frequently appearing: atypical depression, depressive disorders, bipolar disorder, drug therapy, diagnosis and treatment. The contents of the articles were examined to confirm the association of those keywords with atypical depression. The results revealed that not only the researches on the relation between the symptoms of atypical depression and other similar symptoms, but also the detailed researches into atypical depression in terms of the condition and the like have been in progress in recent years. The research trends on the treatment of atypical depression were found to direct toward the drug therapy.

Correspondence to : Hideki HAYASHI

Doctoral Program in Clinical Psychology

Graduate School of Health and Welfare

Kawasaki University of Medical Welfare

Kurashiki, 701-0193, Japan.

E-mail : spfn7hh9@gmail.com

(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.26, No.1, 2016 1 – 11)

